



Universidad Pública de Navarra  
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

# **INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS SERIOS ASOCIADOS A MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN EN**

**CIENCIAS DE LA SALUD**

**Alumno: Jonathan Peñaranda Tellez**

**Director: Dr. Julio Sánchez Álvarez**

**Co-director: Tomás Goicoa Mangado**

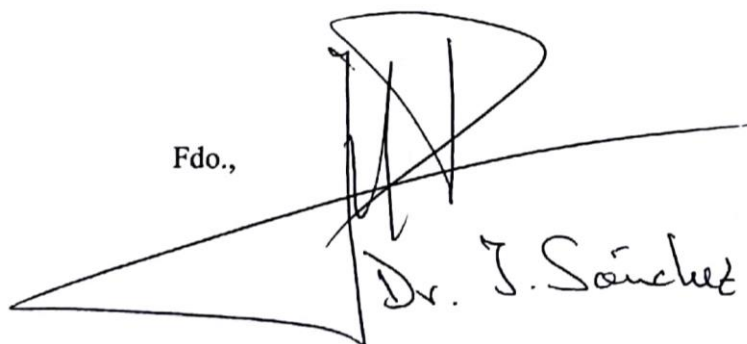
**Universidad Pública de Navarra,**


**Junio 2018**

Profesores Julio Sánchez Álvarez y Tomas Goicoa

Certifican:

Que la memoria de Trabajo Fin de Master de Jonathan Peñaranda Téllez con título: “Incidencia de efectos adversos serios asociados a medicamentos biológicos en pacientes con artritis reumatoide”, realizado bajo nuestra tutela, puede ser presentada y juzgada por el tribunal asignado dentro del Máster de Investigación en Ciencias de la Salud en la Universidad Pública de Navarra.

Fdo.,  
  
Dr. J. Sánchez

  
Tomás Goicoa Mangado

Pamplona, a 21 de mayo de 2018.

# INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS SERIOS ASOCIADOS A MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la incidencia y riesgo de infecciones serias y tuberculosis que requirieron hospitalización en pacientes con Artritis Reumatoide(AR) tratados con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb).

**Método:** estudio tipo cohorte retrospectiva donde se seleccionaron los pacientes diagnosticados con AR que recibieron FAMEb o FAMEcs (convencionales-sintéticos) como grupo de referencia en el Servicio Navarro de Salud durante el periodo 2014-2017. Entre los FAMEb se tuvieron en cuenta los anti-TNF y los nuevos biológicos rituximab, abatacept y tocilizumab. Se determinó la tasa de incidencia(TI) teniendo en cuenta el tiempo de exposición (tasa por 1000 pacientes-años) y se usó un modelo de regresión de Cox para ajustar la función del riesgo(HRa) de infecciones serias.

**Resultados:** Se analizaron 729 pacientes con FAMEb y 899 pacientes con FAMEcs del total de pacientes diagnosticados con AR. 47 pacientes presentaron al menos un caso de infecciones serias y ningún caso de tuberculosis. La TI para FAMEb fue de 12,0(IC 95% 7,1-18,9) y para FAMEcs de 13,70(IC 95% 9,2-19,7). La HRa de infecciones serias en pacientes tratados con FAMEb fue de 1.1(IC 95% 0,6-2,1) comparado con FAMEcs. El único fármaco biológico con un riesgo mayor significativo fue rituximab frente a FAMEcs (HRa 3,9 IC 95% 1,7-9,0) y anti-TNF (HRa 5,3 IC 95% 1,8-15,2). En las demás comparaciones no se encontraron diferencias en el riesgo.

**Conclusiones:** nuestros resultados muestran que en general no hay aumento en el riesgo de infecciones serias durante el tratamiento con FAMEb en AR.

**Palabras claves:** artritis reumatoide, infecciones serias, tuberculosis, FAMEs, rituximab, tocilizumab, abatacept, inhibidores TNF, seguridad de biológicos, epidemiología.

# INCIDENCE OF SERIOUS ADVERSE EFFECTS ASSOCIATED WITH BIOLOGICAL MEDICINES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate incidence and risk of serious infections and tuberculoses that required hospitalization in patients with rheumatoid arthrites (RA) treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDb).

**Method:** retrospective cohort study where patients diagnosed with RA who received DMARDb or DMARDcs (conventional-synthetic) as a reference group in the Navarra Health Service during the 2014-2017 period were selected. The anti-TNFs and the new biologicals rituximab, abatacept and tocilizumab were considered among the FAMEb. The incidence rate (IR) was determined taking into account the time of exposure (rate per 1000 patient-years) and a Cox regression model was used to adjust the risk function (aHR) of serious infections.

**Results:** 729 patients with DMARDb and 899 patients with DMARDcs were analyzed out of the total of diagnosed patients. 47 patients presented at least one case of serious infections and no cases of tuberculosis. The IR for DMARDb was 12.0 (95% CI 7.1-18.9) and for DMARDcs 13.70 (95% CI 9.2-19.7). The aHR of serious infections in patients treated with DMARDb was 1.1 (95% CI 0.6-2.1) compared to DMARDcs. Rituximab was the only biological drug with a significantly higher risk than DMARDcs (aHR 3.9 95% CI 1.7-9.0) and anti-TNF (aHR 5.3 95% CI 1.8-15.2). The other biological drugs did not exhibit differences in risk.

**Conclusions:** our results show that in general there is no increase in the risk of serious infections during treatment with DMARDb in RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis, serious infections, tuberculosis, DMARDs, rituximab, tocilizumab, abatacept, TNF inhibitors, safety of biologics, epidemiology.

## **INDICE**

1. INTRODUCCIÓN	Pág. 7
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	Pág. 15
3. MATERIAL Y MÉTODOS	Pág. 16
3.1 Diseño	Pág. 16
3.2 Población	Pág. 16
3.3 Criterios de inclusión y exclusión	Pág. 16
3.4 Variables del estudio	Pág. 16
3.5 Procedimiento	Pág. 20
3.6 Análisis estadístico	Pág. 21
3.7 Consideraciones éticas	Pág. 23
4. RESULTADOS	Pág. 24
5. DISCUSIÓN	Pág. 35
6. CONCLUSIONES	Pág. 39
7. BIBLIOGRAFÍA	Pág. 40
8. ANEXOS	Pág. 44

## **INDICE DE ABREVIATURAS:**

**AR:** Artritis Reumatoide.

**IS:** Infección seria.

**FAME:** Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad.

**FAMEcs:** Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad convencionales sintéticos.

**FAMEb:** Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad biológicos.

**TNF-  $\alpha$ :** Factor de Necrosis Tumoral alfa.

**Anti-TNF:** Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa.

**MTX:** Metotrexato.

**IFX:** Infliximab.

**ADA:** Adalimumab.

**ETN:** Etarnercept.

**GLM:** Golimumab.

**CZP:** Certolizumab pegol.

**RTX:** Rituximab.

**ABA:** Abatacept.

**TCZ:** Tocilizumab

**HR:** Hazard ratio.

**IRR:** Incidence rate ratio.

**OR:** Odds ratio.

**PA:** Paciente-año.

**CIE-9:** Clasificación Internacional de Enfermedades, novena edición.

**CIE-10:** Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición.

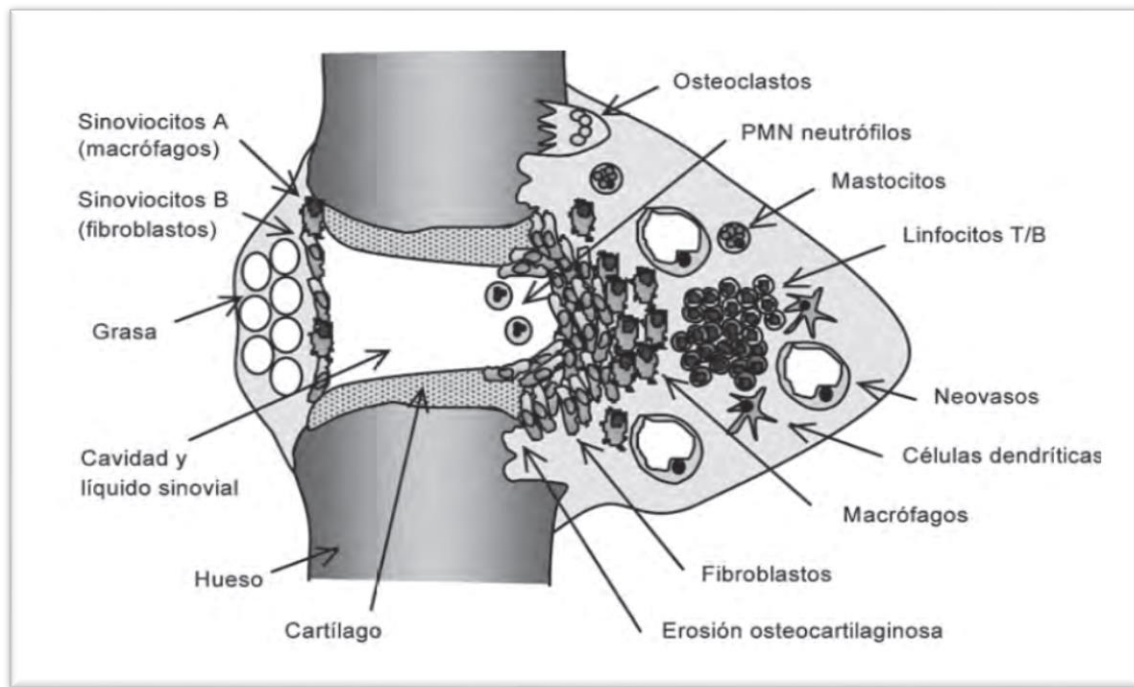
**CIAP-2:** Clasificación Internacional de Atención Primaria

## 1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica que se caracteriza por la inflamación, aumento de la sensibilidad y destrucción de las articulaciones sinoviales que puede conducir a una discapacidad grave y a la muerte prematura, debido a una activación inusual de procesos de respuesta inflamatoria e inmune(1). La prevalencia de esta enfermedad en el mundo se encuentra entre el 0.2% y el 1%, donde las tasas más bajas corresponden a países africanos y asiáticos, y las más altas a tribus indígenas americanas. La prevalencia de mujeres afectadas es mayor en una relación 3:1 con respecto a los hombres(2). En España, se ha estimado una prevalencia de 0.5%, es decir, aproximadamente 200.000 personas, siendo mayor en mujeres, y una incidencia de AR de 8.3 casos por cada 100000 adultos mayores de 16 años. Con respecto a la mortalidad, se han proporcionado cifras desde 16 al 300% mayores a la población general, debido principalmente a comorbilidades como infecciones, enfermedad cardiovascular o respiratoria y un acortamiento de la esperanza de vida de 7 años para los hombres y de 3 años en las mujeres(2).

El comienzo de la enfermedad suele darse entre los 40 y 60 años. Por su efecto en el desarrollo del sistema inmune, microorganismos como herpes virus, parvovirus B19, retrovirus, bacterias asociadas a enfermedad periodontal y micobacterias, han sido implicados en el desarrollo de la AR. Existe un factor de susceptibilidad genética, por lo que personas con familiares de primer grado con AR tienen de 2 a 10 veces más riesgo de presentarla. El tabaco es reconocido como un importante factor de riesgo de AR, presentándose un riesgo de 1.5 a 2 veces mayor en fumadores respecto a no fumadores. Entre otros posibles factores de riesgo se ha estudiado el alto consumo de café, niveles hormonales, consumo de alcohol, nivel socioeconómico y educativo, factores dietéticos y niveles de vitamina D(2, 3).

La membrana sinovial, principal afectada en la AR, está formada por una delgada capa de tejido conectivo que limita la cavidad articular y en el que se encuentra el líquido sinovial. Esta membrana protege la articulación extendiéndose desde la unión cartílago-hueso. Está conformada por vasos y una capa celular de macrófagos y fibroblastos llamados sinoviocitos de tipo A y B (Figura 1) (2).



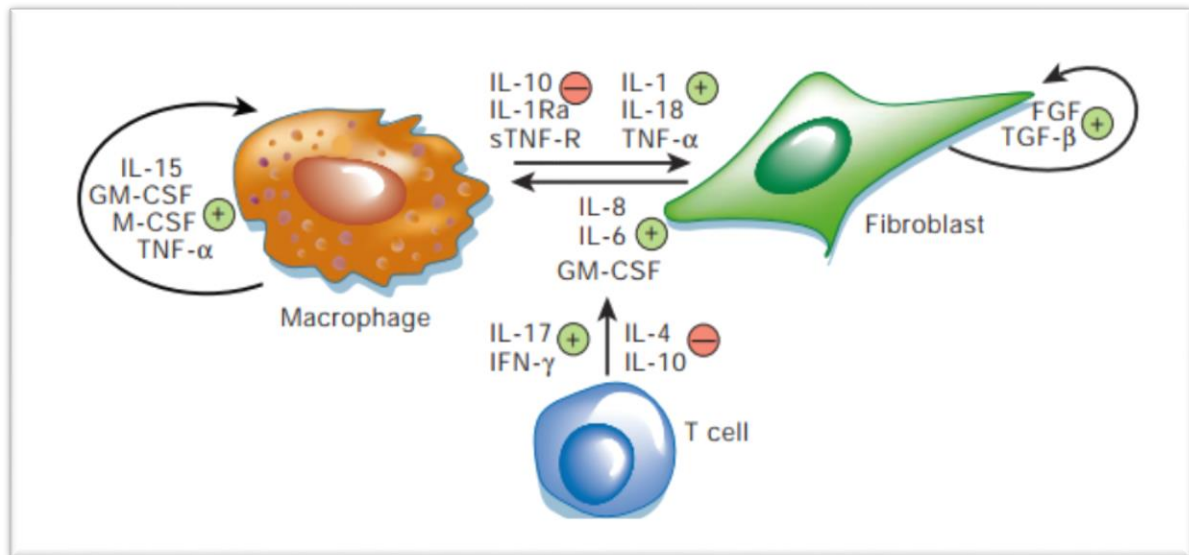
**Figura 1.** Esquema de la estructura y elementos celulares presentes en la sinovial normal y cambios patológicos observados en la artritis reumatoide (AR) Fuente: Manual SER Enfermedades Reumáticas, 2014.

Se han descrito varios mecanismos que explican la fisiopatología de la enfermedad. Se basa principalmente en la infiltración de células T CD4<sup>+</sup>, células B y macrófagos en la membrana sinovial, generando agregados linfoides y consecuentemente un crecimiento hiperplásico(4). Las células T CD4<sup>+</sup> estimulan a monocitos, macrófagos y fibroblastos sinoviales para producir interleukina-1(IL-1), interleukina-6(IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), siendo las citoquinas principales del proceso inflamatorio en la AR, pero no las únicas (Figura 2). Estas citoquinas inducen la activación de cascadas intracelulares de activación transcripcional de otras citoquinas, quimiocinas, proteasas, entre otras, permitiendo la síntesis de enzimas que degradan la matriz del cartílago. La destrucción articular de hueso y cartílago se da mediante la diferenciación de osteoclastos desde células mononucleares precursoras en la sinovial, previa activación del receptor RANK de estas células(2, 4).

Otros mecanismos incluyen la estimulación de secreción de metaloproteinasas a través de señalización en la superficie celular, por medio de CD69 y CD11 y también por el lanzamiento de mediadores tales como el interferón- $\gamma$  e interleukin-17(5). Las células T CD4<sup>+</sup> activadas, también estimulan células B a través del contacto con la superficie



celular y por la unión de integrinas  $\alpha 1\beta 2$ , CD154 y CD28, para la producción de anticuerpos, incluido el factor reumatoide, que provoca la formación de complejos inmunes(4, 5).



**Figura 2.** Citoquinas en Artritis Reumatoide. Fuente: Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature. 2003; 423(6937):356-61.

Gracias a la comprensión de algunos de los mecanismos fisiopatológicos de la AR, con el paso del tiempo se identificaron dianas terapéuticas que permitieron el diseño y desarrollo de medicamentos. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) son la piedra angular en el tratamiento de la AR y se pueden clasificar en FAME sintéticos- convencionales(FAMEcs) y FAME biológicos(FAMEb). La Liga Europea contra el Reumatismo(EULAR), sugiere inicialmente el uso de FAMEcs como terapia de primera línea, ya que los FAMEb son recomendados generalmente si se produce un fallo o respuesta inadecuada con la primera línea de tratamiento y, principalmente si la actividad de la enfermedad es de moderada a alta o tiene un mal pronóstico(6).

Entre los FAMEcs, metotrexato(MTX) es el medicamento de elección por su efectividad y perfil de seguridad establecido. Este fármaco promueve los efectos antiinflamatorios de la adenosina, afecta la función de linfocitos y macrófagos mediante la inhibición enzimática de la dihidrofolato reductasa, estimula la apoptosis de linfocitos T y disminuye la proliferación celular (7, 8). El control de la AR es mayor al combinar la terapia del

MTX oral con otros FAMEcs como sulfasalazina, hidroxiclороquina y leflunomida debido a la potenciación de mecanismos de acción.

La hidroxiclороquina ampliamente usada en malaria, actúa provocando la supresión de la respuesta de Linfocitos T, disminución de la quimiotaxis de leucocitos, estabilización de las enzimas lisosómicas, inhibición de la síntesis de ADN y ARN y captura de radicales libres. Por otra parte, la sulfasalazina es efectiva en AR y reduce la progresión radiológica de la enfermedad. Este fármaco es metabolizado en el organismo a ácido 5-aminosalicílico y sulfapiridina, se cree que este último es la fracción activa. Se ha descrito como mecanismo la supresión de la respuesta de Linfocitos T a concanavalina y la inhibición de la proliferación de células B. Además, inhiben la liberación de citokinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-12 y TNF- $\alpha$ . Por último, la leflunomida tan eficaz como MTX, inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa disminuyendo la síntesis de ribonucleótidos y la detención del ciclo celular en fase G1. Por lo tanto, se inhibe la proliferación de células T y producción de anticuerpos por los Linfocitos B(8).

Se ha evidenciado que el tratamiento doble de FAMEcs es superior a la monoterapia oral con MTX. Por su parte, el tratamiento triple metotrexato + sulfasalazina + hidroxiclороquina presenta efectos superiores a MTX solo y similares la combinación del MTX con FAMEb(7).

Los FAMEb son agentes biológicos que bloquean los efectos de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , así como la actividad de células B y T. Los FAMEb inicialmente indicados en el tratamiento AR son los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa(anti-TNF). Los fármacos aprobados para su uso en AR son etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab(9).

Adalimumab(ADA) es un anticuerpo monoclonal completamente humano(IgG1), que genera un complejo con el TNF soluble y evita su interacción con los receptores de superficie celular p55 y p75, resultando una disminución de la función de los macrófagos y las células T. La combinación con MTX ha mostrado tener una efectividad mayor que MTX solo, inhibiendo la progresión radiográfica e induciendo la remisión clínica(8, 9)

Infliximab(IFX) es un anticuerpo monoclonal quimérico(ratón/humano) que se une a TNF- $\alpha$  soluble y posiblemente transmembrana, evitando su unión al receptor. La administración junto con MTX ha mostrado mejoría en cuanto a la actividad de la enfermedad y prevención de la progresión radiográfica. Por su parte, Etanercept(ETN) es

una proteína de fusión recombinante que consiste en dos restos de receptor p75 de TNF unidos a la porción Fc de IgG1 humana. La terapia combinada con MTX ha mostrado mayores tasas de respuesta y una progresión radiográfica menor en comparación con monoterapia ETN o MTX(8, 9).

Golimumab(GLM), también es un anticuerpo completamente humano, que es capaz de unirse tanto a TNF soluble como transmembrana para inhibir su actividad. GLM ha mostrado tener buenos resultados en pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a MTX y otros anti-TNF. Finalmente, Certolizumab pegol (CZP) es un anticuerpo Fab monovalente unido a polietilenglicol, que permite aumentar la vida media del fármaco en plasma por su estructura hidrofílica y voluminosa. Tanto en combinación con MTX como en monoterapia ha mostrado resultados clínicos y radiográficos en comparación con placebo(8, 9).

Si durante el tratamiento farmacológico de la AR, el primer FAME anti-TNF empleado tiene una respuesta inadecuada, se recomienda el cambio a otro medicamento anti-TNF, o el uso de otros agentes biológicos alternativos y más recientes: abatacept, tocilizumab o rituximab(6).

Rituximab(RTX) es un anticuerpo monoclonal que actúa agotando los linfocitos B CD20. La depleción de los linfocitos B, reduce la inflamación al disminuir la presentación de antígenos a los linfocitos T e inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias. RTX en combinación con MTX ha mostrado mejorar los resultados clínicos en cuanto a remisión, progresión radiográfica, respuesta ACR50 y función física en comparación con MTX solo. Ha sido aprobado su uso para el tratamiento de AR refractaria a FAMEs anti-TNF(8, 10).

Abatacept(ABA), una proteína de fusión recombinante que comprende el dominio CTLA-4 y un fragmento del dominio Fc de IgG1, se une CD80 y 86 y evita la activación de las células T. Cuando la célula T ha activado una célula presentadora de antígeno (APC, antigen-presenting cells), el receptor CD28 de la célula T produce una señal para unirse a CD80 o CD86 en la APC, logrando su activación total (8, 11). ABA ha mostrado mejoras significativas tanto en eficacia clínica y función física, y reducción de la progresión de daño estructural en pacientes con inadecuada respuesta a MTX(11).

Tocilizumab(TCZ), es un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de IL-6, citoquina asociada con las manifestaciones clínicas de AR y destrucción articular. Está indicado

para la RA activa de moderada a grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a FAMEs. TCZ es eficaz tanto solo como en combinación con MTX, mostrando algunos estudios igualdad e inferioridad al ser empleado en monoterapia(11, 12).

En general, la administración de los productos biológicos solos o en combinación con MTX se ha asociado con efectos beneficiosos en la AR en comparación con placebo (13). Todos los FAMEb han mostrado eficacia similar, en cuanto a disminución de la progresión radiográfica, función física y mejora de signos y síntomas, que es medida con la escala del Colegio Americano de Reumatología (ACR, American College of Rheumatology), mediante ACR20, ACR50 y ACR70, que indica el porcentaje de mejora de la enfermedad en 20%, 50% y 70%(9, 14).

A pesar de los resultados clínicos favorables de los FAMEb, la seguridad de estos medicamentos es un punto de preocupación en el ámbito clínico, debido a sus propiedades inmunológicas (15). Se han llevado a cabo varios estudios que muestran su asociación con la aparición de efectos adversos como infecciones serias, entre ellas la tuberculosis.

Hashimoto(16) encontró que los FAMEb son un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones. En un estudio realizado en 5441 pacientes con AR determinó la tasa de incidencia (incidencia por persona-año[PA]) de infecciones que requirieron hospitalización, siendo de 3.4/100 PA, observando además otros factores de riesgo como la edad (mayores de 70 años), sexo masculino, etapa de progreso de la AR, desórdenes funcionales y el uso de glucocorticoides. Tran(17) hizo una revisión de estudios centrándose solo en pacientes tratados con FAMEb, donde el rango de incidencia fue desde 0 a 11/100PA, pero principalmente entre 2 a 6/100PA. Con respecto a tuberculosis el rango estuvo entre 0.01 a 2.6/100 PA.

Aaltonen(18) encontró una incidencia de infecciones serias con FAMEs anti-TNF de 2.8/100PA y en RTX de 5.2/100PA. Por su parte Silva-Fernández(19), encontró tasas de 5.9 and 6.6 /100PA, para anti-TNF y RTX respectivamente. En un estudio llevado a cabo teniendo en cuenta el Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIODABASER 2.0 2000-2011), la incidencia fue de 3.1/100PA con anti-TNF y 11/100 PA con rituximab(20). Chiu(21), halló una tasa de infecciones serias de 3.1/100PA y para tuberculosis de 1.45/100PA en todos los medicamentos biológicos. Además, en pacientes en tratamiento con FAMEb se han

descrito otros efectos menos frecuentes, aunque con gran trascendencia clínica, como linfoma, melanoma y muerte(22).

Varios estudios han analizado el riesgo que tienen los medicamentos biológicos de desarrollar efectos adversos serios en pacientes con AR. Singh (23) en una revisión de 106 ensayos clínicos de pacientes con AR, concluyó que los FAMEb comparados con FAMEcs, se asocian con un mayor número de infecciones serias cuando son utilizados en dosis estándar (OR,1.31; IC: 1.09-1.58) y en altas dosis (OR, 1.90; IC95%, 1.50 to 2.39). De la misma manera, Ramiro (22) mediante una revisión de 49 estudios observacionales, concluyó que los pacientes tratados con FAMEb comparado con FAMEcs, tuvieron un mayor riesgo de infecciones serias y tuberculosis. Sin embargo, no se incrementó el riesgo para linfoma y cáncer de piel. Más tarde, la misma autora llega al mismo resultado al analizar 26 estudios observacionales adicionales(24).

Michaud (25) encontró que los FAME anti-TNF incrementan el riesgo de infecciones serias en comparación con FAMEcs (OR 1.42, CI: 1.13-1.78). De manera individual, el adalimumab (OR 1.69, CI: 1.12-2.54), infliximab (OR 1.63, CI 1.07-2.47) y certolizumab pegol (OR 1.98, CI: 0.99-3.96) tuvieron mayor riesgo de infecciones serias. Ai(26) reporta que los pacientes con medicamentos anti-TNF tienen incrementado el riesgo de tuberculosis frente a no biológicos.

Tarp(27), en un metanálisis de ensayos clínicos concluye que los efectos adversos serios son más comunes en certolizumab comparado con abatacept , adalimumab, etanercept, golimumab, rituximab, tofacitinib y control; y también en tocilizumab comparado con abatacept, etanercept y rituximab. En las demás comparaciones de FAMEb no encontró resultados significativos.

Por el contrario, Chiu(21) no encontró riesgo mayor de infecciones serias en pacientes con FAMEb versus FAMEcs (IRR 1.04 CI:0.89–1.19), pero si para tuberculosis(IRR 2.67 CI: 2.12–3.34) y en la comparación adalimumab versus etanercept, tanto para infecciones serias (IRR 1.83 CI:1.19–2.77) como para tuberculosis ( IRR 2.35 CI:1.29–4.15). Igualmente, Aaltonen(18) tampoco halló un mayor riesgo de infecciones serias entre FAME anti-TNF versus FAMEcs (IRR 1.2 CI: 0.63–2.2), rituximab versus FAMEcs (IRR1.2 CI:0.49–3.2) y rituximab versus anti-TNF (1.1 CI: 0.42–2.7). Por lo tanto, en los FAME biológicos diferentes a anti-TNF no es claro su riesgo de infecciones comparado al placebo.

En pacientes con exposición previa a un agente biológico, la exposición a etanercept, infliximab o rituximab se asoció con un mayor riesgo de infección hospitalizada en comparación con el riesgo asociado con la exposición a abatacept(28). El incremento de riesgo de infecciones no es significativo cuando se utiliza la combinación de FAMEb más MTX. Baradat(29) no obtuvo diferencias al compararlo frente a monoterapia con FAMEb. En cuanto a la edad, Kawashima (15) concluye que la tasa de incidencias de infecciones serias no son significativamente diferentes entre pacientes mayores de 65 años tratados con FAMEb y FAMEcs.

La decisión del tratamiento de la AR tras una respuesta insuficiente a medicamentos de primera línea está basada regularmente en la eficacia de los medicamentos biológicos. Debido a que la eficacia entre ellos es parecida, aspectos como la seguridad son de gran importancia en la toma de decisiones(24). En el ámbito local, solo se ha desarrollado un estudio con datos proporcionados por algunos Centros de Salud Españoles hasta el 2011(ninguno de la Comunidad Autónoma de Navarra) en el que se determinó la incidencia de anti-TNF y rituximab, pero no se evaluó el riesgo(20). Por lo tanto, es importante confirmar y ampliar el conocimiento del perfil de seguridad de estos medicamentos, que servirán como una herramienta fundamental al personal de salud en el manejo farmacológico de la AR. Además, se justifica una mayor investigación teniendo en cuenta las diferencias entre países en las directrices de tratamientos, sistemas de salud y comorbilidades.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:**

### Hipótesis

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb) presentan mayores tasas de incidencias de infecciones serias y tuberculosis que los FAME sintéticos-convencionales.

### Objetivo general

- Determinar la incidencia y riesgo de los efectos adversos infecciones serias y tuberculosis asociados a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad de tipo biológico prescritos y administrados en pacientes con Artritis Reumatoide durante el periodo 2014-2017 en Navarra, España.

### Objetivos específicos

- Caracterizar demográficamente y clínicamente los pacientes a los cuales se les administraron medicamentos biológicos.
- Identificar las características de prescripción y administración de medicamentos durante el tiempo del estudio.
- Estimar la tasa de incidencia de infecciones serias y tuberculosis que se presentaron en los pacientes.
- Determinar la diferencia de tasas de incidencia entre grupos de medicamentos ajustado a las variables del estudio.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 Diseño:**

Se llevó a cabo un estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva, mediante la revisión de la administración de FAME biológicos en pacientes con Artritis Reumatoide desde el 2014 al 2017.

#### **3.2 Población**

Se tuvieron en cuenta en el estudio todos los pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide de Navarra a los que se le administró algún tipo de medicamento biológico durante el periodo definido.

#### **3.3 Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide.
- Pacientes con administración de algún medicamento biológico.
- Pacientes con prescripción y dispensación de FAMEcs.

Criterios de exclusión

- No hubo criterios de exclusión.

#### **3.4 Variables del estudio**

Las variables seleccionadas para el estudio se escogieron teniendo en cuenta la revisión bibliográfica realizada sobre el tema.

**Variables dependientes:** infecciones serias, tuberculosis.

**Variables independientes:** edad, sexo, duración de la enfermedad, uso de glucocorticoides, comorbilidades, fumadores, medicamentos anti-TNF, medicamentos no anti-TNF, fumador.

##### **3.4.1 Definición**

- Infecciones serias: se refiere a aquellas infecciones que requirieron hospitalización.



- Tuberculosis: presencia de infección bacteriana causada por el microorganismo *Mycobacterium tuberculosis*.
- Edad: años cumplidos en el momento de la administración del medicamento biológico.
- Sexo: característica biológica que divide a la población en hombres y mujeres.
- Duración de la enfermedad: tiempo en años transcurrido desde diagnóstico de Artritis Reumatoide hasta la administración del medicamento.
- Uso de glucocorticoides: administración de glucocorticoides orales durante el tratamiento de Artritis reumatoide.
- Comorbilidades: presencia de una o más enfermedades además de la Artritis Reumatoide.
- Medicamentos FAMEcs: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad de tipo sintético/convencional.
- Medicamentos antiTNF: fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral.
- Medicamentos no-antiTNF: fármacos biológicos con un mecanismo de acción diferente a la inhibición del factor de necrosis tumoral.
- Fumador: persona con antecedente de consumo de tabaco.

#### **3.4.2 Clasificación de acuerdo a la naturaleza y nivel de medición de las variables (tipo de variable):**

- Infecciones serias: cualitativa nominal.
- Tuberculosis: cualitativa nominal.
- Edad: cuantitativa discreta.
- Sexo: cualitativa nominal.
- Duración de la enfermedad: cuantitativa discreta.
- Uso de glucocorticoides: cualitativa nominal.
- Comorbilidades: cualitativa nominal.
- Medicamentos FAMEcs: cualitativa nominal.
- Medicamentos antiTNF: cualitativa nominal.
- Medicamentos no-antiTNF: cualitativa nominal.
- Fumador: cualitativa nominal.

### 3.4.3 Escalamiento de las variables

- Infecciones serias:  
Se presentó algún tipo de infección seria luego de la administración del medicamento.  
No se presentaron infecciones serias luego de la administración del medicamento.
- Tuberculosis:  
Paciente presentó tuberculosis luego de la administración del medicamento.  
Paciente no presentó tuberculosis luego de la administración del medicamento.
- Edad:  
No se le asignaron categorías.
- Sexo:  
Masculino  
Femenino
- Duración de la enfermedad: no se le asignaron categorías.
- Comorbilidades:  
Diabetes  
EPOC/Asma  
Hipertensión  
Hiperlipidemia  
Osteoporosis
- Medicamentos FAME no biológicos  
Leflunomida(L04AA13)  
Metotrexate(L04AX03, L01BA01)  
Hidroxicloroquina(P01BA02)  
Sulfasalazina(A07EC01)
- Medicamentos antiTNF:  
Adalimumab(L04AB04)  
Certolizumab(L04AB05)  
Etanercept(L04AB01)  
Golimumab(L04AB06)  
Infliximab(L04AB02)
- Medicamentos no-antiTNF:  
Rituximab(L01XC02)

Tocilizumab(L04AC07)

Abatacept(L04AA24)

- Uso de glucocorticoides:

Sí

No

### **Glucocorticoides**

- Prednisona:H02AB07
- Dexametasona: H02AB02
- Metilprednisolona: H02AB04
- Hidrocortisona: H02AB09
- Deflazacort: H02AB13

### **3.4.4 Códigos CIE-9, CIE-10 y CIAP-2 que se tuvieron en cuenta para seleccionar las variables:**

#### **Infecciones Serias:**

##### **CIE-9**

- Infecciones de la piel y del tejido celular subcutáneo (680-686)
- Infecciones renales (590)
- Infecciones respiratorias agudas (460-466)
- Neumonía y gripe (480-488)
- Enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (320-323)
- Enfermedades infecciosas y parasitarias (001-009, 020-027, 030-041, 110-118,137-139)

##### **CIE-10**

- Enfermedades renales túbulo-intersticiales (N10-N16)
- Infecciones de la piel y del tejido subcutáneo (L00-L08)
- Infecciones agudas del tracto respiratorio superior (J00-J06)
- Gripe y neumonía (J09-J18)
- Otras infecciones agudas del tracto respiratorio inferior (J20-J22)
- Enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (G00-G09)

- Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-A09, A30-A49, A70-A74, A80-A89, B00-B09, B25-B34, B35-B49, B94, B95-B97, B99)
- Otras: N30, N34, N41, N45, N49

### **Tuberculosis**

- CIE-10: A15-A19, B90
- CIE-9: 010–018
- CIAP-2: A70

### **Artritis Reumatoide**

- CIE-10: M05-M06
- CIE-9: 714
- CIAP-2: L88

### **Comorbilidades**

#### **CIAP-2:**

- Diabetes: T89, T90
- Asma/EPOC: R95, R96
- Hipertensión: K86, K87
- Hiperlipidemia: T93
- Osteoporosis: L95

## **3.5 Procedimiento**

Los datos requeridos para el estudio se gestionaron a través del Servicio de Planificación, Evaluación y Gestión del Conocimiento del Servicio Navarro de Salud. Desde el 2014, se tiene registro de la administración de medicamentos biológicos en todos los pacientes de Navarra.

En primer lugar, se seleccionó la cohorte de pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide en Navarra, mediante el código asignado en Atención Primaria L-88. Los FAME biológicos usados en los pacientes durante el periodo del estudio se adquirieron a través del registro de administración de estos fármacos, el cual es un proceso realizado por un profesional y no propiamente por el paciente. Se obtuvieron datos de pacientes

que usaron FAME convencionales-sintéticos, mediante el registro de dispensación en el Servicio de Farmacéutico. Este grupo de pacientes fue determinado como el control.

Las comorbilidades fueron tenidas en cuenta si estaban diagnosticadas 6 meses antes de la administración del medicamento. La edad fue calculada desde la fecha de nacimiento hasta finalización del periodo de observación del estudio propio de cada paciente. El tiempo de la enfermedad se calculó igualmente, desde la fecha de diagnóstico. En el caso de la variable fumador y duración de la enfermedad, se llevó a cabo una imputación de datos perdidos ya que fueron las dos variables peores recogidas en las bases de Atención Primaria (76% y 94% respectivamente). Se incluyeron en el modelo de imputación las variables tipo de FAME, sexo, uso de glucocorticoides, fumador y edad.

Se definió como efecto adverso serio la aparición de infecciones y tuberculosis que requirieron hospitalización, por lo que los casos se seleccionaron teniendo en cuenta la codificación CIE-9 y CIE-10. Para contabilizar estas variables de desenlace, se hizo un seguimiento desde la administración del primer medicamento biológico hasta la suspensión del medicamento, cambio de tratamiento o finalización del periodo de estudio (31 diciembre 2017). Para los FAMEb, luego de la suspensión se hizo un seguimiento de 3 meses adicionales para detectar infecciones, excepto con rituximab donde fueron 9 meses. Para los FAMEcs, el periodo adicional de seguimiento fue de dos meses. Si el paciente tuvo más de un episodio de infección con el mismo medicamento se registró. Cuando en el periodo de estudio un paciente tuvo cambio de medicación, no se tuvo en cuenta este último en la medición de la incidencia.

Con esta información, se calcularon las tasas o densidad de incidencia (casos nuevos por paciente-año) de infecciones serias en la población con diagnóstico de AR en los grupos de medicamentos (FAMEcs, anti-TNF y no-antiTNF) y de manera individual en fármacos. Además, se llevó a cabo un análisis de supervivencia y determinación de riesgo de presentar los efectos adversos estudiados que se detalla en el apartado del análisis estadístico.

### **3.6 Análisis estadístico**

Las técnicas estadísticas para el análisis de datos se ejecutaron mediante el uso de los paquetes estadísticos R v 3.4.4 y SPSS Statistics 22.

En el análisis descriptivo las variables cualitativas se representaron en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas, se describieron con medidas de tendencia central y dispersión. Aquellas que eran de distribución normal con medias y desviaciones estándar, y para las de distribución no normal, se hizo con medianas y rangos intercuartílicos.

Se halló la prevalencia de cada una de las variables independientes. La asociación entre variables se determinó mediante test paramétricos y no paramétricos, la prueba t de Student o Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. La prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) se empleó para valorar la asociación entre variables cualitativas, o la prueba de Fisher cuando fue necesario.

La densidad de incidencia(DI) es el cociente entre el número de casos nuevos ocurridos durante el periodo de seguimiento y la suma de todos los tiempos de observación. Se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$DI(t_0, t_1): \frac{\text{Número de eventos}}{\sum_{l=1}^N \Delta t_l}$$

Y el intervalo de confianza(30):

$$IC = \left( \frac{\chi^2_{2d, \alpha/2}}{2L}, \frac{\chi^2_{2d, 1-\alpha/2}}{2L} \right)$$

d: número de eventos, L: sumatoria de los tiempos de observación de cada paciente.

Adicionalmente, se determinó la incidencia acumulada(IA) en AR, FAMEb y FAMEcs como el número de nuevos casos presentados sobre el total de pacientes. El intervalo de confianza al 95% se calculó así:

$$IC = IA \pm 1,96 \sqrt{\frac{IA(1 - IA)}{n}}$$

donde n es el total de pacientes.

Se determinó el riesgo de presentar infecciones serias y tuberculosis mediante regresión tipo Cox(31), lo que permitió el ajuste por factor de confusión del estudio y la comparación del riesgo entre los grupos de medicamentos.

### **3.7 Consideraciones éticas**

El estudio se llevó a cabo atendiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki y la Ley Orgánica 15 del 13 de diciembre 1999, sobre Protección de Datos de Carácter Personal. En el estudio, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que cumplieron los criterios de inclusión. No se requirió el ingreso a la historia clínica del paciente para obtener información de las variables, por lo que no se solicitó consentimiento informado en esta investigación.

Se manejaron bases de datos totalmente anonimizadas con asignación de clave de seguridad que permitiera el acceso sólo a los investigadores. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ético de Investigación Clínica de Navarra, el 26 de febrero del 2018 (Anexo 1).

## 4. RESULTADOS

### Características de los pacientes del estudio

En el Servicio Navarro de Salud se encuentran registrados 2975 personas con diagnóstico de Artritis Reumatoide hasta diciembre de 2017. A 729 pacientes se les administró al menos un FAME biológico durante el intervalo del estudio, formándose el grupo de intervención. Por su parte, el grupo control quedó formado por 899 pacientes, los cuales recibieron sólo FAMEs convencionales. Las principales características de los pacientes estudiados se encuentran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Caracterización sociodemográfica y clínica de la cohorte.**

<b>Variable</b>	<b>FAMEb (n=729)</b>	<b>FAMEcs (n=899)</b>	<b><i>p-valor</i></b>
<b>Edad, media años ( *DS)</b>	61.1(13.9)	64.9(14.9)	0.000
<b>Sexo</b>			
Femenino	546(74.9%)	634(70.5%)	0.049
Masculino	183(25.1%)	265(29.5%)	
<b>Duración de la enfermedad, media años (*DS)</b>	11,6(8.5)	8.2(7.0)	0.000
<b>Consumo tabaco</b>			
No Fumador	442(60.6%)	498(55.4%)	0.101
Fumador	155(21.3%)	213(23.7%)	
Exfumador	132(18.1%)	188(20.9%)	
<b>Uso de glucocorticoides</b>			
Si	336(46.1%)	493(54.8%)	0.000
No	393(53.9%)	406(45.2%)	
<b>Comorbilidades **</b>			
Hipertensión	219(30.0%)	322(35.8%)	0.015
Osteoporosis	114(15.6%)	134(14.9%)	0.683
Asma/EPOC	76(10.4%)	103(11.5%)	0.508
Diabetes Mellitus	62(8.5%)	96(10.7%)	0.141
Dislipidemia	262(35.9%)	311(34.6%)	0.572

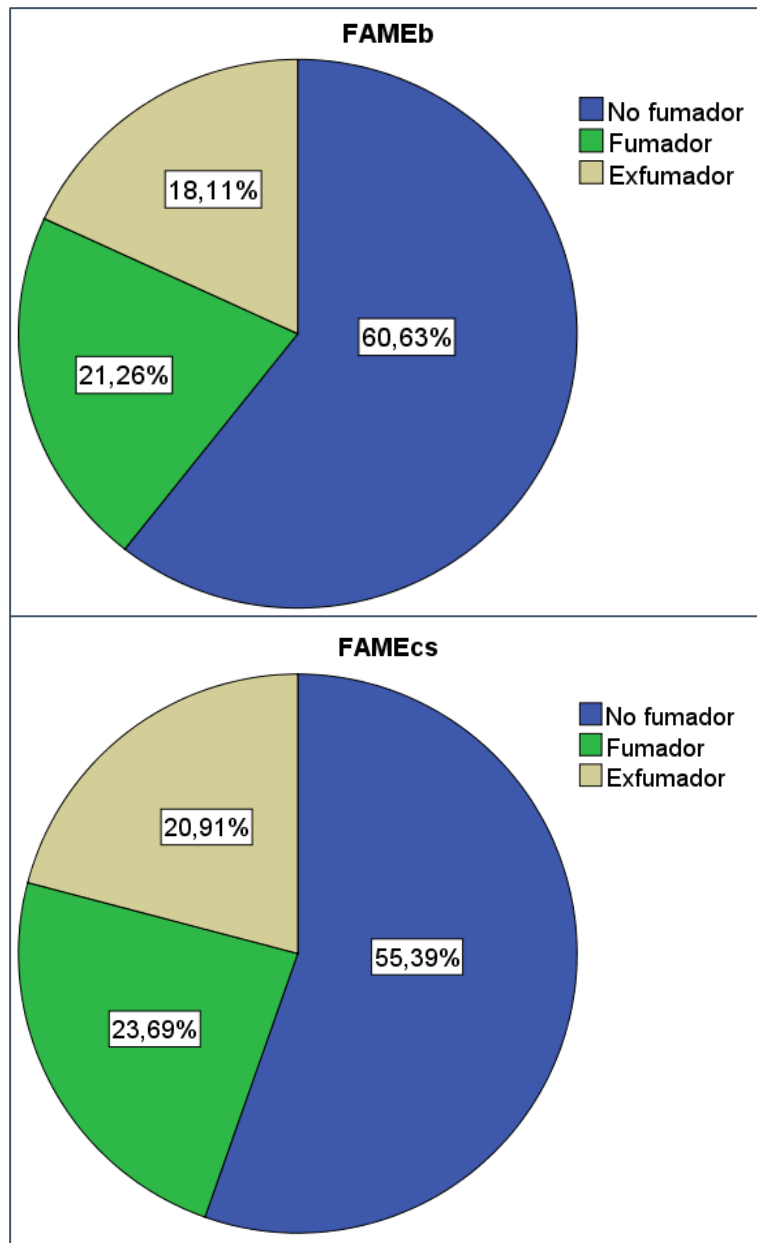
\*DS: desviación estándar \*\* Los pacientes presentaban una, múltiples o ninguna comorbilidad.

La edad media de los pacientes con tratamiento biológico y convencionales fue de 61 y 65 años, respectivamente. En las dos cohortes predominó el sexo femenino, con una pequeña diferencia entre grupos ( $p=0.049$ ). Tanto la edad como el tiempo de duración de la enfermedad mostraron diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor en los FAMEb (11.6 años) frente a los FAMEcs (8.2 años).



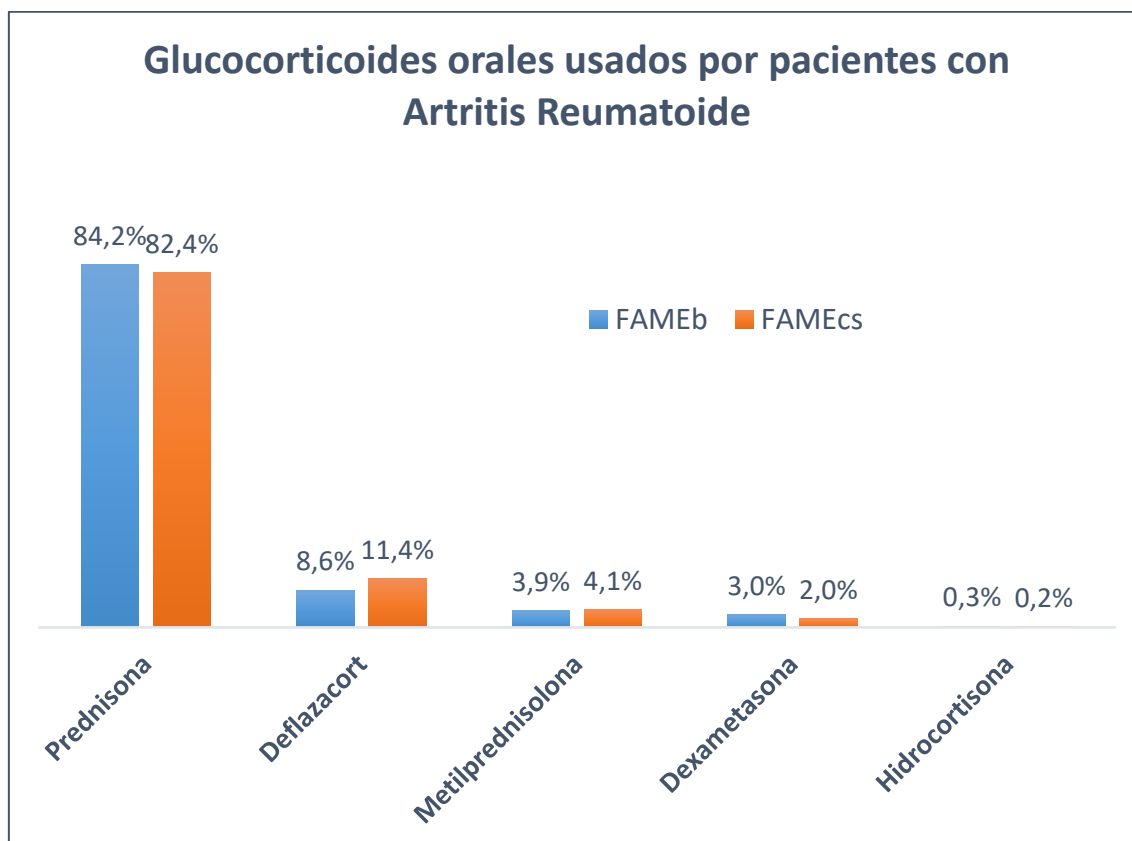
La mayoría de pacientes no tenían antecedentes de consumo de tabaco, los fumadores presentaron proporciones similares a los exfumadores en la cohorte (Figura 3.)

**Figura 3. Consumo de tabaco en pacientes con tratamiento activo para AR**



Además, aproximadamente la mitad de los pacientes (46.1% FAMEb y 54.8% FAMEcs) tomaron glucocorticoides orales junto con los FAMEs como parte del tratamiento de la Artritis Reumatoide, durante el periodo del estudio. El fármaco más dispensado fue la prednisona, seguido del deflazacort (Figura 4.). Aunque algunos pacientes utilizaron más de un glucocorticoide oral, se tuvo en cuenta el primer fármaco administrado.

**Figura 4. Glucocorticoides orales usados por pacientes con AR durante su tratamiento con FAMEs.**

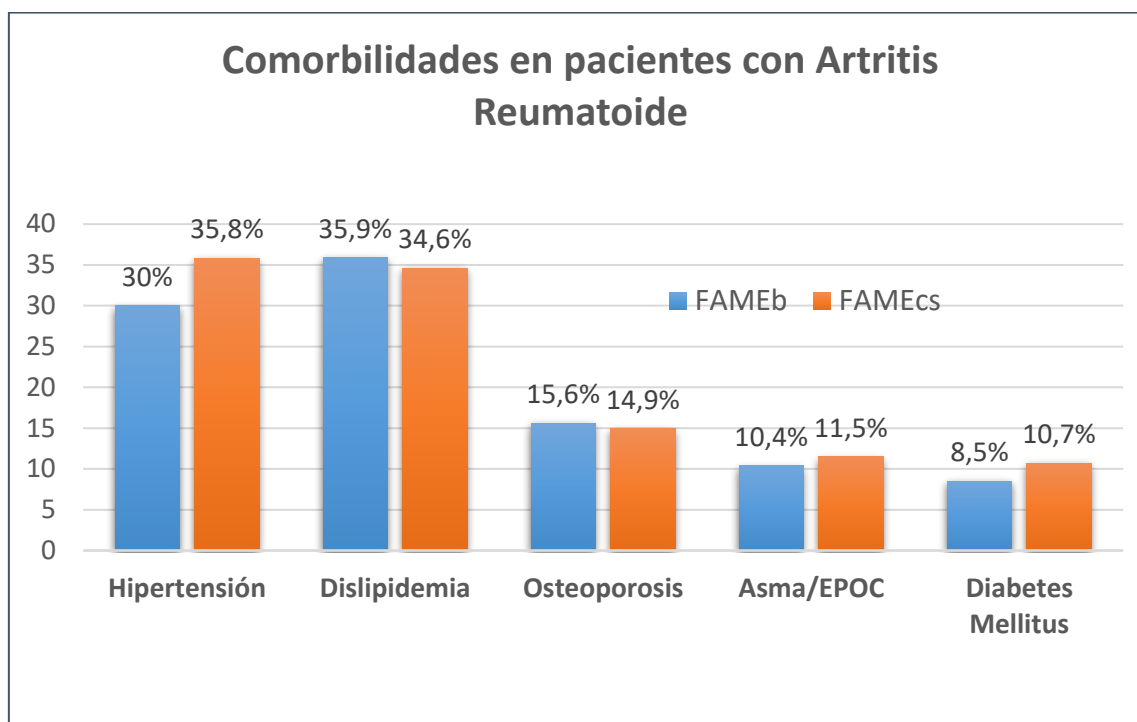


La principal comorbilidad presente, previo inicio de la administración de los medicamentos en los pacientes con FAMEb, fue la dislipidemia (35.9%), seguido de hipertensión arterial (30.0%). En el caso de pacientes con FAMEcs, tanto la dislipidemia (34.6%) como la hipertensión (35.8%) se encontraban en proporciones similares. Diabetes mellitus fue la comorbilidad menos frecuente de las evaluadas (Figura 5). Solo se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con hipertensión entre los dos grupos ( $p=0.015$ ).

### **Descripción de los medicamentos biológicos**

De los 729 pacientes con FAMEb, 521 pacientes recibieron solo un medicamento y 228 tuvieron cambio de terapia farmacológica, habiendo casos de pacientes con hasta 4 FAMEb diferentes durante el intervalo del estudio. En la tabla 2, se encuentran descritos el total de fármacos administrados, donde los más empleados fueron etanercept (22.7%) y adalimumab (19.2%).

**Figura 5. Comorbilidades presentes en pacientes con AR tratados con FAMEs.**



El 60.9% de los fármacos biológicos fueron inhibidores del factor de necrosis Tumoral(antiTNF) y el 39.1% restante, fármacos no-antiTNF.

**Tabla 2. Descripción de FAMEb administrados durante el intervalo de estudio.**

	<b>Tipo de Fármaco</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>FAMEb</b>	Etanercept	236	22,7
	Adalimumab	200	19,2
	Abatacept	161	15,5
	Tocilizumab	138	13,3
	Rituximab	107	10,3
	Golimumab	91	8,7
	Certolizumab	61	5,9
	Infliximab	47	4,5
	<b>Total</b>	1041	100

Para el análisis del riesgo de infecciones serias de los pacientes, se tuvo en cuenta sólo el primer fármaco que fue administrado a cada paciente. En la tabla 3 se encuentran los medicamentos utilizados en primera línea desde el 2014, y la descripción de la medicación empleada en segunda o tercera línea de tratamiento debido a una respuesta inadecuada al tratamiento. Etanercept fue el FAMEb más administrado por primera vez,

pero en los pacientes que tuvieron cambios de medicamento, el abatacept fue el mayoritario.

**Tabla 3. Descripción de FAMEb utilizados en diferentes momentos del tratamiento**

Primer fármaco utilizado			Fármacos utilizados luego de respuesta inadecuada a tratamiento inicial		
Fármaco	Frecuencia	%	Fármaco	Frecuencia	%
<b>Etanercept</b>	201	27,6	<b>Abatacept</b>	87	27,9
<b>Adalimumab</b>	169	23,2	<b>Tocilizumab</b>	61	19,6
<b>Rituximab</b>	83	11,4	<b>Golimumab</b>	40	12,8
<b>Tocilizumab</b>	77	10,6	<b>Etanercept</b>	36	11,5
<b>Abatacept</b>	74	10,2	<b>Adalimumab</b>	31	9,9
<b>Golimumab</b>	50	6,9	<b>Rituximab</b>	24	7,7
<b>Certolizumab</b>	40	5,5	<b>Certolizumab</b>	21	6,7
<b>Infliximab</b>	35	4,8	<b>Infliximab</b>	12	3,8
Total	729	100,0	Total	312	312

### Descripción de los FAME convencionales-sintéticos

El total de pacientes que recibieron al menos un FAME convencional durante el intervalo de estudio fueron 899. El fármaco más dispensado fue el metotrexate (68%), seguido de leflunomida (17%) (Figura 6). La mayoría de pacientes tuvieron un fármaco único durante el estudio o un cambio a otro medicamento de forma completa. Se encontraron 52 pacientes que utilizaron dos medicamentos FAMEcs al mismo tiempo. En 24 pacientes se utilizó la combinación metotrexate-hidroxicloroquina, 13 metotrexato-leflunomida, 8 leflunomida-hidroxicloroquina, 4 metotrexato-sulfasalazina y finalmente en 3 hidroxicloroquina+sulfasalazina.

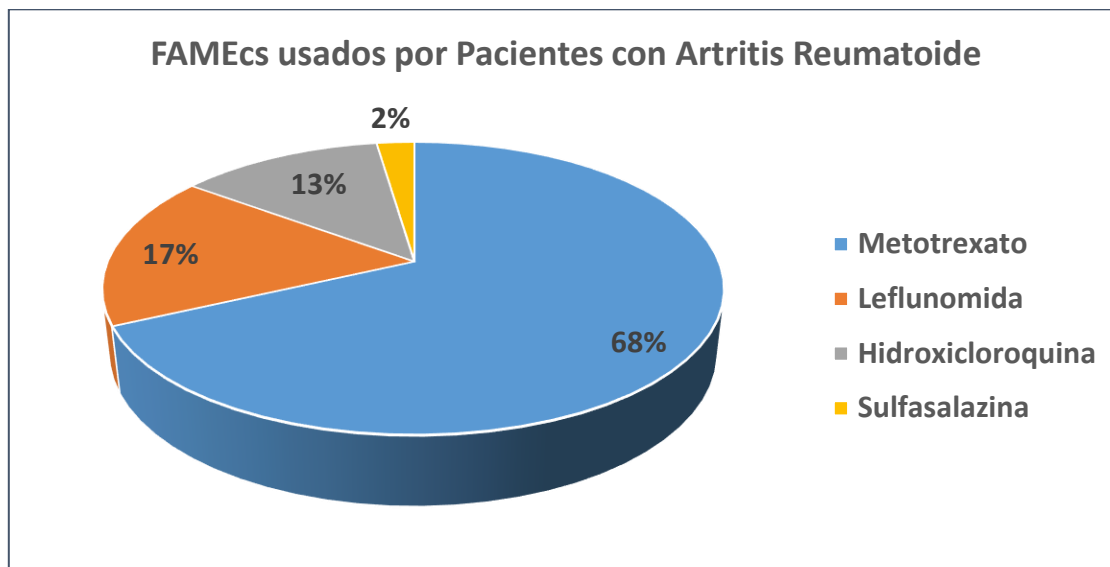
### Descripción de Infecciones serias

En el grupo de FAMEb, se detectaron 24 pacientes que tuvieron ingreso hospitalario por causa de infecciones durante el periodo del estudio. De estos, 3 pacientes tuvieron reingreso por el mismo motivo, y 6 pacientes presentaron la infección después de haber cambiado el tratamiento farmacológico a otro biológico diferente al inicialmente empleado.

En los pacientes con FAMEcs, se encontraron 29 ingresos hospitalarios, de los cuales 4 pacientes tuvieron reingresos por la misma infección, a excepción de un paciente que

ingresó con una infección de vías respiratorias bajas y en una segunda instancia fue debido a un Herpes zoster.

**Figura 6. Descripción de FAMEcs usados por pacientes con AR**



Los principales tipos de infecciones fueron las del tracto respiratorio inferior tanto en FAMEb como en FAMEcs, destacándose principalmente neumonías por *Streptococcus pneumoniae* y bronquitis. En FAMEcs, la cantidad de infecciones de piel y tejido subcutáneo fueron iguales a las respiratorias. En la tabla 4 se encuentra la descripción del tipo de infecciones para cada grupo de fármacos. No se encontraron nuevos casos o reactivación de tuberculosis.

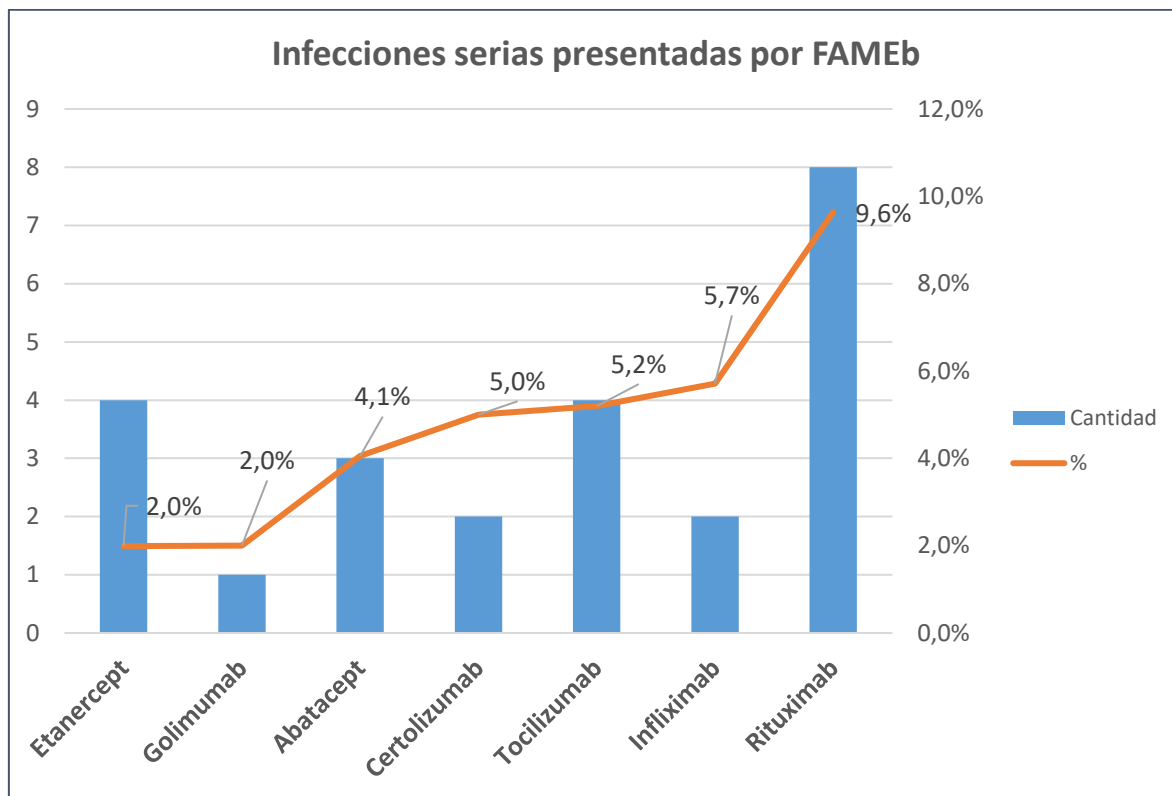
**Tabla 4. Tipo de infecciones presentadas por pacientes con FAME**

Tipo de infección	FAMEcs, n	FAMEb, n
Infecciones del tracto respiratorio inferior	16	8
Infecciones de la piel y tejido subcutáneo	3	8
Infecciones del tracto urinario y genital	4	2
Influenza	3	1
Sepsis	2	3
Otras infecciones bacterianas no especificadas	1	0
Infección abdominal y gastrointestinal	0	1
Micosis	0	1
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>24</b>

Rituximab fue el FAMEb con más infecciones serias, se presentó en el 9.6% de los pacientes (8 casos), seguido de infliximab en un 5.7%(2 casos) y tocilizumab en un 5,2%

de los pacientes (4 casos). (Figura 7). El FAMEcs con más infecciones serias fue el metotrexate en 18 pacientes, pero solo se produjo en el 2.9% de los pacientes que lo usaron. Leflunomida tuvo 12 casos que representan el 6.5% de los pacientes. Finalmente se encontró 1 caso con hidroxicloroquina (0,9%).

**Figura 7. Infecciones serias por cada FAME biológico**



#### **Incidencia de infecciones serias y riesgo asociado a cada medicamento**

En la Tabla 5, se encuentra reflejado el cálculo de la incidencia acumulada durante el periodo 2014-2017 en la población diagnosticada con Artritis reumatoide, con FAME biológicos y con FAME convencionales del Servicio Navarro de Salud.

**Tabla 5. Incidencia Acumulada de Infecciones serias en el periodo 2014-2017.**

	Número de eventos	Número de pacientes	Incidencia por 1000 pacientes (95% IC)
<b>Artritis Reumatoide</b>	136	2975	45,7(38,2-53,2)
<b>FAMEcs</b>	33	899	36,7(24,4-50,0)
<b>FAMEb</b>	27	729	37,0(23,3-50,7)

La incidencia acumulada tanto en FAMEb y FAMEcs fueron similares en el periodo evaluado, y menores frente al total de pacientes con AR. Para una mejor comparación entre grupos de medicamentos, se tuvo en cuenta el tiempo entre el inicio de la administración del fármaco hasta la infección o periodo de utilización. La densidad de incidencia calculada, mostró un riesgo de infecciones menor en FAMEb comparado con FAMEcs, pero no significativo (Tabla 6). Por tipo de fármaco biológico, los anti-TNF en conjunto también presentaron una incidencia menor frente a FAMEcs, siendo infliximab el único con una tasa mayor que el grupo de referencia, pero un riesgo no concluyente. Adalimumab fue el único medicamento que no ocasionó ningún caso de infección seria.

**Tabla 6. Cálculo de tasa de incidencia y riesgo relativos de infecciones serias en FAMEcs, FAMEb y Anti-TNFs.**

	<b>FAMEcs n=899</b>	<b>FAMEb n=729</b>	<b>Anti- TNF n=495</b>	<b>IFX n=35</b>	<b>ETN n=201</b>	<b>GLM n=50</b>	<b>CZP n=40</b>
<b>Número de eventos</b>	29	18	8	2	4	1	1
<b>PA</b>	2117	1505	1032	65	436	104	73
<b>Tasa/1000 PA(95% IC)</b>	13,70(9,2-19,7)	12,0(7,1-18,9)	7,7(3,3-15,3)	30,8(3,7-111,1)	9,2(2,5-23,5)	9,6(0,2-53,6)	13,7(0,3-76,3)
<b>IRR(95% IC)</b>	<b>Ref.</b>	0,9(0,5-1,6)	0,6(0,3-1,2)	2,24(0,55-9,21)	0,7(0,2-1,9)	0,7(0,01-5,1)	1(0,1-7,2)

IRR: Riesgo tasa de incidencia. Ref: Grupo de referencia. PA: pacientes-años.

**Tabla. 7. Cálculo de tasa de incidencia y riesgos relativos de infecciones serias entre FAMEcs, Anti-TNF y no Anti-TNF.**

	<b>FAMEcs n=899</b>	<b>Anti-TNF n=495</b>	<b>ABA n=74</b>	<b>TCZ n=77</b>	<b>RTX n=83</b>
<b>Número de eventos</b>	29	8	2	1	7
<b>PA</b>	2117	1032	142	160	171
<b>Tasa/1000 PA(95% IC)</b>	13,7(9,2-19,7)	7,7(3,3-15,3)	14,1(1,7-50,9)	6,3(0,2-34,8)	40,9(16,4-84,3)
<b>IRR(95% IC)</b>	<b>Ref.</b>	0,6(0,3-1,2)	1,03(0,26-4,3)	0,5(0,06-3,3)	3,0(1,3-6,7)
<b>IRR(95% IC)</b>	-	<b>Ref.</b>	1,8(0,4-8,5)	0,8(0,1-6,4)	5,3(1,9-14,4)

IRR: Riesgo tasa de incidencia. Ref: Grupo de referencia. PA: pacientes-años.

Con respecto a los demás agentes biológicos, tanto abatacept como rituximab tuvieron mayores tasas de incidencia frente a FAMEcs y Anti-TNF, pero solo rituximab mostró un aumento del riesgo estadísticamente significativo de infecciones serias respecto a los dos grupos de referencia (Tabla 7). En las demás comparaciones de medicamentos, no se tuvieron resultados significativo respecto al riesgo.

Se realizó el ajuste del riesgo mediante Regresión de Cox teniendo en cuenta las diferentes variables del estudio. En el modelo se incluyeron la edad, sexo, duración de la enfermedad, uso de glucocorticoides e hipertensión, ya que fueron las que tuvieron diferencias estadísticamente significativas en el análisis previo. Los valores de la función del riesgo (Hazard ratio) ajustados confirmaron el aumento del riesgo de infecciones del rituximab respecto a los grupos de referencia. El resto de medicamentos no presentan riesgos de infección significativos en comparación con la categoría de referencia.

La Tabla 8 muestra los riesgos de infecciones en comparación a los FAMEcs de medicamentos Anti-TNF y FAMEb. La fila HR muestra los resultados donde la única variable explicativa fue el tipo de medicamento. La fila aHR\* muestra los resultados de una regresión de Cox incluyendo, además del tipo de medicamento, la variable edad y sexo. Finalmente, la fila aHR\*\* proporciona los resultados de la regresión de Cox ajustando por todas las variables explicativas, donde solamente la edad fue significativa (Ver Modelos 1 y 2 del Anexo 3).

Análogamente, la Tabla 9 muestra los resultados de la regresión de Cox para medicamentos no Anti-TNF. Al igual que con los medicamentos Anti-TNF, solo la edad y el tipo de medicamento fueron significativos (ver Modelos 3 y 4 del Anexo 3). Cuando se usaron los Anti-TNF como categoría de referencia la edad resultó ser no significativa (ver Modelo 4 del Anexo 3.)

### **Análisis de supervivencia**

La probabilidad de permanecer libre de infecciones serias luego de la administración de FAMEb es similar en FAMEb y FAMEcs basado en la curva de supervivencia ajustada por variables explicativas. La Figura 8, muestra que no existen diferencias entre las curvas de supervivencia representadas durante los meses posteriores (*p*-valor 0,663). En promedio, para los FAMEb las infecciones se presentaron a los 15 meses y para los FAMEcs a los 26 meses.



En el caso de rituximab, se observa una diferencia clara en la función de supervivencia, por lo que la probabilidad de no presentar infecciones serias en el tiempo es más baja respecto a FAMEcs y Anti-TNF (Figura 9). Esta diferencia es significativa entre los grupos de medicamentos (p-valor 0,002).

**Tabla 8. Regresión de Cox para el riesgo de infecciones de FAMEb y Anti-TNF.**

	<b>FAMEcs n=899</b>	<b>FAMEb n=729</b>	<b>Anti-TNF n=495</b>	<b>IFX n=35</b>	<b>ETN n=201</b>	<b>GLM n=50</b>	<b>CZP n=40</b>
<b>Número de eventos</b>	29	18	8	2	4	1	1
<b>PA</b>	2117	1505	1032	65	436	104	73
<b>Tasa/1000 PA(95%IC)</b>	13,70 (9,2-19,7)	12,0 (7,1-18,9)	7,7 (3,3-15,3)	30,8 (3,7-111,1)	9,2 (2,5-23,5)	9,6 (0,2-53,6)	13,7 (0,3-76,3)
<b>HR(95% IC)</b>	<b>Ref.</b>	0,9 (0,5-1,6)	0,6 (0,3-1,2)	2,3 (0,6-9,8)	0,67 (0,2-1,9)	0,7 (0,09-5,0)	1,0 (0,1-7,6)
<b>aHR*(95% IC)</b>	<b>Ref.</b>	1,1 (0,6-2,1)	0,8 (0,3-1,7)	3,4 (0,8-14,65)	0,8 (0,3-2,3)	1,0 (0,1-7,1)	1,7 (0,2-12,5)
<b>aHR**(95% IC)</b>	<b>Ref.</b>	1,1 (0,6-2,1)	0,8 (0,3-1,7)	3,5 (0,8-15,8)	0,8 (0,3-2,3)	1,0 (0,1-7,2)	1,80 (0,2-13,8)

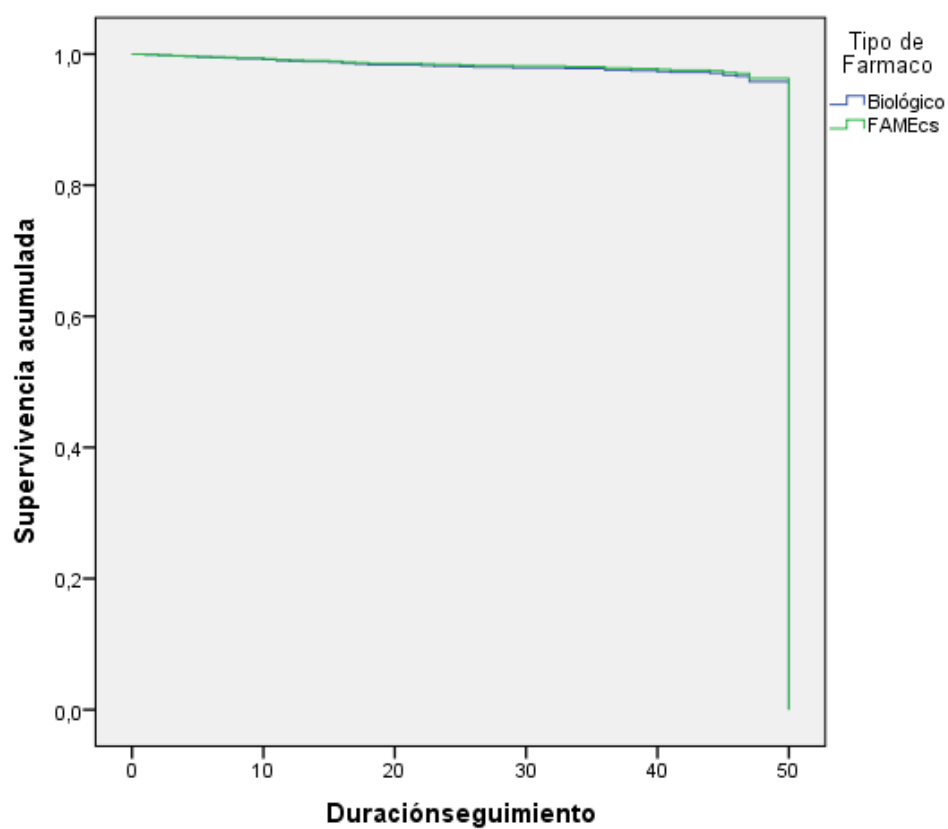
\* Modelo ajustado a edad y sexo. \*\* Modelo ajustado a todas las variables. HR: función del riesgo; aHR: función del riesgo ajustada; Ref.: Grupo de referencia.; PA: pacientes-años

**Tabla 9. Regresión de Cox para el riesgo de infecciones serias de FAMEb no Anti-TNF.**

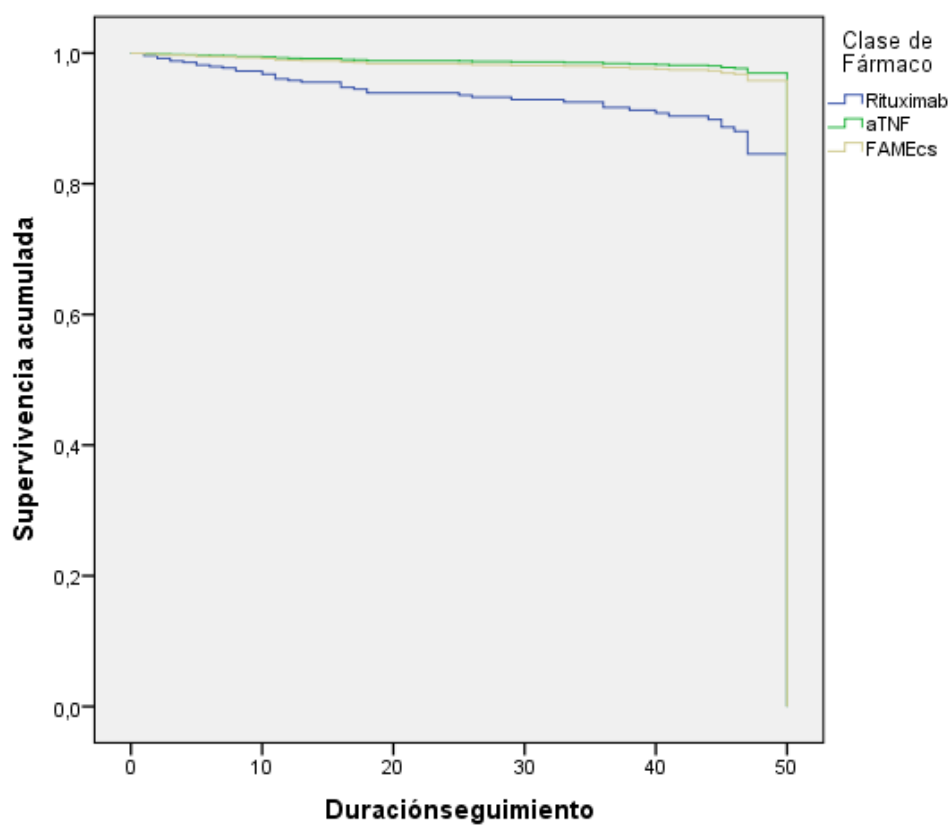
	<b>FAMEcs n=899</b>	<b>Anti-TNF n=495</b>	<b>ABA n=74</b>	<b>TCZ n=77</b>	<b>RTX n=83</b>
<b>Número de eventos</b>	29	8	2	1	7
<b>PA</b>	2117	1032	142	160	171
<b>Tasa/1000 PA(95%IC)</b>	13,7(9,2-19,7)	7,7(3,3-15,3)	14,1(1,7-50,9)	6,3(0,2-34,8)	40,9(16,4-84,3)
<b>HR(95% IC)</b>	<b>Ref.</b>	0,6(0,3-1,3)	1,0(0,2-4,3)	0,4(0,06-3,2)	3,4(1,48-7,86)
<b>aHR*(95% IC)</b>	<b>Ref.</b>	0,8(0,3-1,7)	1,2(0,3-4,9)	0,5(0,07-3,9)	3,9(1,7-9,0)
<b>aHR**(95% IC)</b>	<b>Ref.</b>	0,8(0,3-1,7)	1,1(0,3-4,8)	0,5(0,07-3,7)	3,9(1,7-9,0)
<b>HR(95% IC)</b>	-	<b>Ref.</b>	1,79(0,38-8,44)	0,81(0,10-6,44)	5,19(1,88-14,37)
<b>aHR*(95% IC)</b>	-	<b>Ref.</b>	1,61(0,34-7,63)	0,76(0,09-6,05)	4,69(1,72-13,34)
<b>aHR**(95% IC)</b>	-	<b>Ref.</b>	1,53(0,32-7,31)	0,73(0,09-5,92)	5,30(1,85-15,20)

\* Modelo ajustado a edad y sexo. \*\* Modelo ajustado a todas las variables. HR: función del riesgo; aHR: función del riesgo ajustada; Ref.: Grupo de referencia. PA: pacientes-años

**Figura 8. Curva de supervivencia FAMEb frente a FAMEcs**



**Figura 9. Curva de supervivencia de rituximab frente a Anti-TNF y FAMEcs**



## 5. DISCUSIÓN

En la cohorte estudiada se encontró mayor proporción de mujeres con Artritis Reumatoide tanto para FAMEb y FAMEcs, lo cual es consistente con la epidemiología de la enfermedad. En el estudio EPISER en España, las mujeres presentaron una prevalencia de AR comparado a los hombres (0,6% vs 0,2%) (2). De igual manera, la duración de la enfermedad fue mayor en FAME biológicos, siendo lo esperado, ya que la primera línea de tratamiento para la AR son los FAME convencionales-sintéticos, salvo que el estado de la AR sea moderada o grave(6).

Como parte del tratamiento de la AR, aparte de los FAMEs, se emplean antiinflamatorios no esteroideos(AINEs), agentes analgésicos y glucocorticoides generalmente con fines sintomáticos. Aproximadamente la mitad de los pacientes durante la terapia farmacológica con FAMEs en el estudio usaron concomitantemente corticoides, en especial la prednisona, fármaco generalmente recomendado y prescrito. Esta clase de medicamento requiere de especial atención, debido al potencial que tiene de generar efectos adversos según dosis y duración del tratamiento.

La mayoría de pacientes con FAMEcs se les prescribió metotrexato durante el estudio. Este fármaco, es considerado *gold standard* para la terapia de AR por su perfil de eficacia y seguridad, tanto en terapia individual o en combinación con biológicos. De igual manera, los fármacos biológicos más usados fueron etanercept y adalimumab, dos inhibidores del factor de necrosis tumoral, recomendados como primera línea de tratamiento luego del fallo con FAMEcs(6). Aunque el rituximab está indicado puntualmente en AR cuando ha habido respuesta inadecuada a un Anti-TNF, en el estudio se encontró una frecuencia alta como primer fármaco utilizado. Esto puede deberse a que seguramente en la primera línea base del estudio los pacientes ya habían presentado cambios en la terapia biológica.

De igual manera, se observa un alto uso de los nuevos fármacos para la AR, abatacept y tocilizumab, principalmente en los pacientes que tuvieron cambios del medicamento biológico inicialmente empleado. Estos fármacos, aunque pueden emplearse directamente si la AR es moderada o grave, usualmente están indicados en el tratamiento de la AR luego de una respuesta inadecuada ante un primer Anti-TNF.

Las infecciones serias más comunes presentadas por los pacientes durante el tiempo de estudio fueron las infecciones del tracto respiratorio inferior y de la piel y tejido subcutáneo, lo cual coincide con lo obtenido en varios estudios realizados en FAMEb (19, 20). Diferente a lo reflejado en literatura, no se encontraron nuevos casos de tuberculosis o reactivación de la enfermedad en la cohorte de pacientes. Esto puede deberse a que en el Servicio Navarro de Salud se están tomando medidas preventivas como la realización de screening previo inicio de tratamiento con FAMEb. Adicionalmente, la incidencia acumulada de tuberculosis de España es considerada baja en comparación con Europa y Asia, y ha venido disminuyendo en los últimos años. Para el año 2014, fue de 10,80 casos por 100.000 habitantes, y puntualmente en Navarra de 9.4 casos por 100.000 habitantes(32).

Los resultados del presente estudio mostraron una tasa de incidencia menor de los FAMEb (12,0 IC 6,4-17,5) frente a los FAMEcs (13,70 IC 95% 8,7-18,7) pero un riesgo mayor de infecciones serias de FAMEb, el cual no fue significativo (aHR 1,1 IC 95% 0,6-2,1). En un estudio retrospectivo llevado a cabo en Taiwán, también se halló un riesgo relativo más elevado en FAMEb, pero igualmente no fue concluyente comparado con FAMEcs (1.04 IC 0.89–1.19) (21). Por el contrario, Vega-Miranda (33) encontró que un riesgo significativo de infecciones serias de FAMEb frente a FAMEcs (HR 2.56 IC 95% 1.09-6.0). A diferencia del presente estudio, los autores tuvieron en cuenta para el ajuste del riesgo variables tales como el número de fármacos modificadores de la enfermedad recibidos y el uso concomitante de FAMEcs como metotrexate y leflunomida. Además, tomaron como periodo de seguimiento solo los primeros 12 meses luego de la administración del fármaco. En nuestro caso se hizo seguimiento hasta la línea de corte (diciembre del 2017), siendo de hasta más de tres años en algunos pacientes.

Entre los FAMEb, en general los Anti-TNF no tuvieron diferencias en el riesgo de infecciones respecto a FAMEcs (aHR 0,8 IC 95% 0,3-1,7). Solo el infliximab mostró un riesgo superior a FAMEcs pero igualmente no significativo. Esto concuerda con lo encontrado por un estudio llevado a cabo en Finlandia en una cohorte retrospectiva, donde se halló una tasa de incidencia menor en anti-TNF en comparación con FAMEcs, así como del riesgo de infecciones serias (aIRR 0.9 IC 95% 0.6-1,4). Para infliximab fue de 1.2 (0.63–2.3), etanercept 0.84 (0.53–1.3) y adalimumab 0.98 (0.60–1.6) (18).

Al contrario, Galloway(34) determinó un hazard ratio ajustada para Anti-TNF de 1.2 (95% CI 1.1, 1.5), encontrándose un riesgo mayor en los primeros 6 meses de tratamiento

comparado con FAMEcs. Igualmente, Lane(35) halló una asociación de los Anti-TNF con el desarrollo de infecciones que requirieron hospitalización (HR 1.24; IC 95%, 1.02–1.50). En estos estudios se evaluó la incidencia únicamente de adalimumab, etanercept e infliximab. Nuestro estudio es uno de los primeros que tiene en cuenta adicionalmente los anti-TNF certolizumab pegol y golimumab.

La tasa de incidencia más elevada en el estudio fue la del rituximab (40,9 IS/1000PA). Este valor es acorde a lo encontrado por van Vollenhoven(36), donde se evaluaron 3595 pacientes que recibieron rituximab y se obtuvo una tasa de incidencia de 37,6/1000PA (34,6–40,9), que tendía a disminuir luego del uso prolongado por más de 5 años. Pero es inferior a la tasa de rituximab proporcionada por Cobo-Ibañez (110 IC 67-179). (20)

También, el único FAMEb con un riesgo mayor y significativo de infecciones serias fue el rituximab, comparado tanto con FAMEcs (aHR 3,9 IC 95% 1,7-9,0) y Anti-TNF (aHR 5,30 IC95% 1,85-15,20). Son pocos los estudios disponibles en literatura con las mismas características al nuestro donde hayan comparado el rituximab. Aaltonen(18) no encontró ninguna diferencia en el riesgo de rituximab frente a FAMEcs (aIRR1.4 IC 0.78–2.6) y Anti-TNF (aIRR 1.1 IC 0.59–1.9). Por su parte, en el único estudio realizado de AR en España(20), el cual tuvo como referencia el registro español BIOBADASER 2.0, no se determinó el riesgo de rituximab frente a otros medicamentos, pero al hacer el cálculo del riesgo relativo bruto teniendo en cuenta las tasas de incidencias reportadas, se encuentra que hay un mayor riesgo de infecciones serias del rituximab frente a Anti-TNF, al igual que nuestro estudio.

Aunque el riesgo y la supervivencia libre de infecciones serias determinadas en el estudio no son estadísticamente diferentes entre FAMEb y FAMEcs, en el momento de decidir una terapia farmacológica en pacientes con AR, se debe tener en cuenta la calidad de vida de los pacientes en términos de dolor y deterioro funcional, aspectos que no fueron evaluados pero que pueden llegar a ser sustancialmente mejorados por los FAMEb principalmente. Entre los FAMEb, el rituximab es fármaco que se perfila como mayor generador de infecciones serias, lo cual es un aspecto importante a tener en cuenta durante la elección del fármaco.

El estudio realizado presenta varias limitaciones, debidas generalmente al tipo de diseño epidemiológico planteado. Al ser una cohorte de tipo retrospectiva, la calidad de los registros es un inconveniente que no se puede obviar. Principalmente, la variable fumador

no se encontraba bien registrada en las bases de atención primaria consultada, por lo cual se requirió de un proceso de imputación de datos perdidos. En algunos casos las fechas de administración del medicamento aparecían registrados días después de fallecimiento o cuando había cambio de FAMEb aparecía el registro de administración de dos medicamentos el mismo día.

Además, en algunos pacientes se tomó como primera línea de tratamiento los medicamentos que fueron administrados iniciando la línea base del estudio (enero del 2014), pero estos pacientes pudieron haber tenido cambios en la terapia biológica anteriormente. No se pudo revisar los años anteriores por falta del registro de administración de biológicos, el cual se empezó a realizar precisamente desde esa fecha. La limitación se encuentra en el tiempo de observación del fármaco hasta el evento o fecha final, el cual puede ser diferente en la realidad. Como atenuante a este factor, a pesar de tener el registro de dispensación de FAMEcs desde el 2012, se realizó el análisis de la tasa de incidencia y riesgo de infecciones serias en este grupo de medicamentos en las mismas condiciones que los FAMEb.

Otra limitación, es que no se tuvo en cuenta la dosis empleada en los pacientes de los medicamentos biológicos estudiados. Como lo describe Singh(23) en su estudio, los FAMEb se asocian con un mayor número de infecciones serias cuando son usados en dosis estándares y elevadas, pero no en dosis bajas. Igualmente, no se logró obtener la información de las dosis de los glucocorticoides orales usados en los pacientes de la cohorte, que también podrían afectar el riesgo, dada su acción inmunosupresora a partir de ciertas dosis.

Finalmente, en el momento de la selección de los pacientes no se tuvo en cuenta si tenían antecedentes de otra enfermedad reumática. Por tal razón, durante la revisión de la terapia biológica se encontró administración de medicamentos biológicos antes de la fecha de diagnóstico de AR. Estas comorbilidades podrían aumentar el riesgo de infecciones en estos pacientes.

Los pacientes con AR del estudio se circunscriben a Navarra, por lo que la generalización de estos resultados a la población española o exterior no puede garantizarse por diferencias en las características de la población, comorbilidades y protocolos establecidos para el tratamiento farmacológico de la enfermedad.

## **6. CONCLUSIONES**

Los FAME biológicos más frecuentemente empleados en el tratamiento de pacientes con AR son etanercept y adalimumab, ambos del grupo de antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral alfa. Abatacept y tocilizumab son los FAME más usados cuando se realizan cambios en la terapia biológica.

La tasa de incidencia de infecciones serias de los FAMEb son menores comparadas con los FAMEcs. Rituximab e infliximab son los únicos medicamentos que muestran tasas superiores. La mayoría de las infecciones serias son del tracto respiratorio inferior y la incidencia de tuberculosis es nula.

Aunque el riesgo de infecciones serias de los FAMEb es mayor que el de los FAMEcs, este riesgo no es concluyente, por lo tanto, la terapia con biológicos muestra un perfil de seguridad similar a los FAMEcs. El único fármaco biológico que presenta un riesgo aumentado de infecciones serias es el rituximab respecto a los FAMEcs y anti-TNF.

Esta evaluación de la incidencia y riesgo de infecciones serias sirven como herramienta para la toma de decisiones del tratamiento farmacológico, al permitir establecer el balance riesgo-beneficio de los medicamentos empleados contra la AR.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, III, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
2. Reumatología SEd. Manual SER de Enfermedades Reumáticas. España 2014. Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/10/Manual-SER.pdf>.
3. Ruiz-Esquide V, Sanmarti R. Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Reumatología clinica*. 2012;8(6):342-50.
4. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356-61.
5. Choy EHS, Panayi GS. Mechanisms of disease: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(12):907-16.
6. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77.
7. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(8).
8. Pawade R, Bhalerao P, Kunkulol R, Kute N. Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) used for. Rheumatoid Arthritis- A review. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*. 2015;4(3):272-88.
9. Radner H, Aletaha D. Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(1-2):3-9.
10. Lopez-Olivo MA, Amezcua Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007356.(doi):10.1002/14651858.CD007356.pub2
11. Rossi D, Modena V, Sciascia S, Roccatello D. Rheumatoid arthritis: Biological therapy other than anti-TNF. *Int Immunopharmacol*. 2015;27(2):185-8.



12. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88-96.
13. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD012591.(doi):10.1002/14651858.CD012591.
14. Chighizola CB, Favalli EG, Meroni PL. Novel mechanisms of action of the biologicals in rheumatic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47(1):6-16.
15. Kawashima H, Kagami SI, Kashiwakuma D, Takahashi K, Yokota M, Furuta S, et al. Long-term use of biologic agents does not increase the risk of serious infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(3):369-76.
16. Hashimoto A, Matsui T. [Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2015;38(2):109-15.
17. Tran TN, Caspard H, Magrini F. Incidence density of serious infection, opportunistic infection, and tuberculosis associated with biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis - a systematic evaluation of the literature. *Open Access Rheumatol*. 2013;5:21-32.
18. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, Sokka T, Aronen P, Relas H, et al. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol*. 2015;42(3):372-8.
19. Silva-Fernandez L, De Cock D, Lunt M, Low AS, Watson KD, Symmons DPM, et al. Serious infection risk after 1 year between patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab or with a second TNFi after initial TNFi failure: results from The British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 2017;16(4083532). doi:10.1093/rheumatology/kex304
20. Cobo-Ibanez T, Descalzo MA, Loza-Santamaria E, Carmona L, Munoz-Fernandez S. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatol Int*. 2014;34(7):953-61.

21. Chiu YM, Lang HC, Lin HY, Yang MT, Fang CH, Yang YW, et al. Risk of tuberculosis, serious infection and lymphoma with disease-modifying biologic drugs in rheumatoid arthritis patients in Taiwan. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(Suppl 3):9-19.
22. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):529-35.
23. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258-65.
24. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1101-36.
25. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med*. 2014;127(12):1208-32.
26. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2229-37.
27. Tarp S, Eric Furst D, Boers M, Luta G, Bliddal H, Tarp U, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):417-25.
28. Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1065-71.
29. Baradat C, Degboe Y, Constantin A, Cantagrel A, Ruysse-Witrand A. No impact of concomitant methotrexate use on serious adverse event and serious infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with bDMARDs: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000352. doi: 10.1136/rmdopen-2016-.eCollection 2017.

30. Ulm K. A simple method to calculate the confidence-interval of a standardized mortality ratio(SMR). *American Journal of Epidemiology*. 1990;131(2):373-5.
31. Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B-Statistical Methodology*. 1972;34(2):187-220.
32. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014. Madrid, 2015.
33. Vega Miranda J, Pinto Peñaranda LF, Muñoz Grajales C, Márquez Hernández JD, Rodríguez Padilla LM, Velásquez Franco CJ. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2014;21(1):27-34.
34. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*. 2011;50(1):124-31.
35. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Curtis JR, Ranganathan P, et al. TNF-alpha Antagonist Use and Risk of Hospitalization for Infection in a National Cohort of Veterans With Rheumatoid Arthritis. *Medicine*. 2011;90(2):139-45.
36. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1496-502.

## 8. ANEXOS

### Anexo 1. Resolución favorable del Comité de Ética al protocolo de investigación.

Nafarroako Gobernua  Gobierno de Navarra  
Osasun Departamentua  Departamento de Salud

Botiketikiko Ikerketaren Etika Batzordea  
Comité de Ética de la Investigación  
con medicamentos

#### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña OLGA DÍAZ DE RADA PARDO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

#### CERTIFICA

Que este Comité, de conformidad con la Orden Ley 14/2007, de 4 de julio, de Investigación Biomédica, por la que se regulan los proyectos de investigación, y con el resto de la normativa aplicable, ha evaluado en sesión plenaria del día 21 de febrero de 2018, la propuesta para la realización del estudio:

Pyto2018/19	
Incidencia de efectos adversos serios asociados a medicamentos biológicos en pacientes con artritis reumatoide	
Protocolo v.1, feb2017	
Presentado por: <b>Jonathan Alberto Peñaranda Téllez</b>	Centro: Complejo Hospitalario de Navarra

Procede emitir **INFORME FAVORABLE** para la realización de dicho proyecto, dado que el Comité ha considerado que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos necesarios para el desarrollo del mismo.

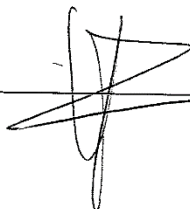
El CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Que a la fecha de aprobación de dicho ensayo, la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente:	Jesús M <sup>a</sup> Arteaga Coloma	Nefrología
Vicepresidente:	Gonzalo Morales Blanquez	Neurofisiología
Secretaria:	Olga Díaz de Rada Pardo	Med. Prevent. y Salud Pública
Vocales:	Idoia Gaminde Inda	Sociología
	Belén Sádaba Díaz de Rada	Farmacología Clínica
	José Juan Rifón Roca	Hematología
	Isabel Gil Aldea	Farmacología Clínica
	Raquel Astiz Lizarraga	Farmacia
	Eduardo Castañón Álvarez	Oncología Médica

Y para que así conste, expido el presente certificado en Pamplona, a 26 de febrero de 2018

Fdo.:



Botiketikiko Ikerketaren Etika Batzordea  
Comité de Ética de la Investigación  
con medicamentos

27 FEB 2018

Interna zk.:

Salida N.º:

123

## Anexo 2. Modelo imputación de datos perdidos

**Modelo de imputación**

	Modelo		Valores perdidos	Valores imputados
	Tipo	Effects		
DuraciónAR	Regresión lineal	TipodeFarmaco,Sexo,Usoglucosa,Fumador, Edad	106	212
Fumador	Regresión logística	TipodeFarmaco,Sexo,Usoglucosa,Edad,TiempoAR	391	782

**Fumador**

Datos	Imputación	Categoría	N	Porcentaje
Datos originales		1	738	59,7
		2	252	20,4
		3	247	20,0
Valores imputados	1	1	202	51,7
		2	116	29,7
		3	73	18,7
	2	1	215	55,0
		2	100	25,6
		3	76	19,4
Completar datos después de la imputación	1	1	940	57,7
		2	368	22,6
		3	320	19,7
	2	1	953	58,5
		2	352	21,6
		3	323	19,8

**Tiempo AR**

Datos	Imputación	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Datos originales		1522	115,50	94,860	,00	923,00
Valores imputados	1	106	123,52	99,778	-117,60	435,35
	2	106	117,85	95,473	-160,05	354,55
Completar datos después de la imputación	1	1628	116,02	95,176	-117,60	923,00
	2	1628	115,65	94,872	-160,05	923,00

### Anexo 3. Modelos Regresión de Cox

Modelo 1. Comparación de FAMEb con FAMEcs(Referencia) ajustado por el resto de variables

	Frecuencia
TipodeFarmaco <sup>b</sup> 1=Biológico	729
2=FAMEcs	899
Sexo <sup>b</sup> 1=Femenino	1180
2=Masculino	448
UsoGlucob 1=Si	829
2=No	799
Hipertensión <sup>b</sup> 0	1087
1	541

#### Variables en la ecuación

	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
TipodeFarmaco	,137	,315	,190	1	,663	1,147	,619	2,127
Sexo	-,520	,306	2,892	1	,089	,595	,327	1,082
TiempoAR	,001	,019	,004	1	,948	1,001	,965	1,038
Edad	,039	,014	7,749	1	,005	1,040	1,012	1,069
UsoGlucob	,165	,309	,284	1	,594	1,179	,643	2,162
Hipertensión	-,538	,322	2,785	1	,095	,584	,311	1,098

Modelo 2. Comparación de IFX, ETN, GLM, CZP con FAMEcs(Referencia) ajustando por el resto de variables.

	Frecuencia
Sexo <sup>b</sup> 1=Femenino	1002
2=Masculino	392
UsoGlucob 1=Si	703
2=No	691
Hipertensión <sup>b</sup> 0	935
1	459
@1erFármaco <sup>b</sup> 2=Adalimumab	169
3=Certolizumab	40
4=Etanercept	201
5=Golimumab	50
6=Infliximab	35
7=FAMEcs	899

**Variables en la ecuación**

	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Sexo	-,575	,344	2,797	1	,094	,563	,287	1,104
TiempoAR	,008	,021	,165	1	,684	1,008	,968	1,050
Edad	,040	,016	6,062	1	,014	1,041	1,008	1,075
UsoGlucó	,291	,360	,655	1	,418	1,338	,661	2,709
Hipertensión	-,465	,359	1,677	1	,195	,628	,311	1,270
@1erFármaco			3,426	5	,635			
@1erFármaco(1)	-12,891	359,911	,001	1	,971	,000	,000	5,734E+300
@1erFármaco(2)	,606	1,031	,346	1	,557	1,834	,243	13,848
@1erFármaco(3)	-,238	,543	,193	1	,661	,788	,272	2,284
@1erFármaco(4)	-,041	1,025	,002	1	,968	,959	,129	7,151
@1erFármaco(5)	1,262	,764	2,728	1	,099	3,533	,790	15,805

Adalimumab no presenta infecciones serias.

Modelo 3. Comparación de RTX, TCZ, ABA, anti-TNF con FAMEcs (Referencia) ajustando el resto de variables.

	Frecuencia
TipodeBiologico <sup>b</sup>	
1=Rituximab	83
2=Tocilizumab	77
3=Abatacept	74
4=aTNF	495
5=FAMEcs	899
Sexo <sup>b</sup>	
1=Femenino	1180
2=Masculino	448
UsoGlucó <sup>b</sup>	
1=Si	829
2=No	799
Hipertensión <sup>b</sup>	
0	1087
1	541

**Variables en la ecuación**

	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Sexo	-,509	,305	2,780	1	,095	,601	,331	1,093
TiempoAR	,003	,019	,023	1	,881	1,003	,967	1,040
Edad	,037	,014	6,790	1	,009	1,038	1,009	1,067
UsoGlucó	,102	,308	,109	1	,741	1,107	,606	2,024
Hipertensión	-,557	,325	2,933	1	,087	,573	,303	1,084
TipodeBiologico			12,617	4	,013			
TipodeBiologico(1)	1,357	,429	9,997	1	,002	3,886	1,675	9,014
TipodeBiologico(2)	-,687	1,020	,454	1	,501	,503	,068	3,714
TipodeBiologico(3)	,122	,742	,027	1	,869	1,130	,264	4,836
TipodeBiologico(4)	-,266	,415	,412	1	,521	,766	,340	1,727

Modelo 4. Comparación de RTX, TCZ, ABA con anti-TNF(Referencia) ajustando por el resto de variables.

TipodeBiologico <sup>b</sup>	1=Rituximab 2=Tocilizumab 3=Abatacept 4=aTNF
Sexo <sup>b</sup>	1=Femenino 2=Masculino
UsoGlucob	1=Si 2=No
Hipertensión <sup>b</sup>	0 1

**Variables en la ecuación**

	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Sexo	,178	,570	,097	1	,755	1,194	,391	3,647
TiempoAR	,026	,021	1,440	1	,230	1,026	,984	1,070
Edad	,007	,021	,100	1	,752	1,007	,965	1,050
UsoGlucob	-,145	,482	,090	1	,764	,865	,337	2,225
Hipertensión	-,914	,541	2,859	1	,091	,401	,139	1,157
TipodeBiologico			10,808	3	,013			
TipodeBiologico(1)	1,668	,537	9,646	1	,002	5,304	1,851	15,201
TipodeBiologico(2)	-,313	1,067	,086	1	,769	,732	,090	5,917
TipodeBiologico(3)	,425	,798	,283	1	,595	1,529	,320	7,313